THESIS

GIESSEN

1927

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY SEP 8 1928

Ueber die sogenannten Gehirnmetastasen bei Lungentumoren

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

HESSISCHEN LANDES-UNIVERSITÄT

zu

GIESSEN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

vorgelegt von

ERNST LUDWIG LUFT
approb. Arzt aus Homberg (Oberhessen)

3783
G45L

Gießen 1927
von Münchow'sche Universitäts-Druckerei Otto Kindt

Unclassed Thesis

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Gießen.

Referent: Prof. Dr. Bostroem.

Es ist das verhältnismäßig häufige Vorkommen metastatischer Krebsknoten in der Gehirnsubstanz, wesentlich seltener allein vorzugsweise in den Gehirnhäuten, eine bekannte Tatsache. Ebenso bekannt sind aber auch dahingehende Beobachtungen, in denen sich im Endstadium der Krebskrankheit für die oft schwersten Gehirnsymptome absolut keine grob anatomische Grundlage findet, insbesondere keine Krebsmetastasen nachweisbar sind. Und endlich gibt es bekanntlich zahlreiche Beobachtungen, in denen Krebsmetastasen im Gehirn vollkommen symptomlos verlaufen.

Eine allgemein gültige Erklärung für dieses verschiedene Verhalten der Krebsmetastasen im Gehirn ist naturgemäß nicht möglich. Eine erfolgreiche Analyse ist nur im Einzelfall möglich; sie ist von den mannigfaltigsten Umständen abhängig.

Die Zahl und die Größe der metastatischen Krebsknoten ist naturgemäß sehr verschieden. Es sind nicht selten Solitärtumoren, und dann meist relativ groß. Oder es finden sich zwei bis drei, oder, was nicht gar so selten vorzukommen scheint, ganz multiple Tumoren. Die Größe der Metastasen schwankt als solitäre Gebilde zwischen Haselnuß- bis Taubeneigröße, bei den multiplen sind es am häufigsten linsen- bis erbsengroße Gebilde. Die Größe der metastatischen Krebsknoten in dem Gehirn scheint in der Tat im umgekehrten Verhältnis zu ihrer Menge zu stehen. *Buchholz* fand bei einer Frau nach Amputation der krebsigen Brustdrüse unzählbare feinste Krebskeime im Gehirn und Rückenmarck, die bis Haselnußgröße erreichten. In der Mitte der massenhaften kleinsten nur mikroskopisch erkennbaren Tumoren befand sich ein Blutgefäß. Zuerst lag nur eine einfache Zellage zwischen Muskularis und Adventitia, später wurde die Adventitia durchbrochen und die Neubildung entwickelte sich im perivaskulären Lymphraum rasch weiter.

Was den Sitz des *primären* Krebses anlangt, so gibt es wohl kein Organ, das in dieser Beziehung nicht einmal in Betracht kommen könnte. Vereinzelte Fälle sind beobachtet worden bei Krebsen der Speiseröhre, der Nieren, der Haut, des Hodens, der Ovarien, der Schilddrüse, des Rektums. Bei Magenkrebsen scheinen Gehirnmetastasen seltener vorzukommen, während eine Metastasierung in die Meningen neuerdings

häufiger beschrieben worden ist. Am häufigsten sind zweifellos die krebsigen Gehirnmetastasen bei primären Brustdrüsen und ganz besonders bei primären Lungen- und Bronchialkrebsen.

Den Vorgang der Metastasierung in das Gehirn bei *Brustdrüsenkrebsen* denkt man sich, wie es scheint, neuerdings in der Weise, wie es *Kurt Cohn* seinerzeit angenommen hat. Dieser behauptet, daß dieser Vorgang durch vorheriges Befallenwerden der Lungen vermittelt werde. Daß sich bei Brustdrüsenkrebsen häufig Lungenmetastasen finden ist zweifellos richtig. Nach *Cohn* dürfe man sich vorstellen, daß am Orte des primären Krebses, also der Brustdrüsen, ein Einbruch in die Venen stattfindet, auf dessen Häufigkeit *Goldmann* aufmerksam gemacht habe, und daß die Krebszellen weiterhin von der Lunge in das linke Herz und von hier in die großen Gefäße gelangen. Daß es sich in dem von ihm nur sehr kurz und oberflächlich beschriebenen Falle tatsächlich um eine durch die Arterien vermittelte Metastasenbildung gehandelt habe, soll aus einzelnen histologischen Gehirnpräparaten deutlich hervorgegangen sein, da sich innerhalb der Aterien des Gehirns Krebszellen gefunden hätten.

In den Fällen von Brustdrüsenkrebsen, in welchen sich in der Lunge keine Metastasen entwickelt haben, können, so nimmt *Cohn* an, die Krebszellen, welche in das Gehirn verschleppt waren, entweder die Lungenkapillaren passiert haben, oder sie waren, nachdem sie in die Halsvenen gelangten, durch retrograden Transport bis in die kleinen Venenstämme der Pia mater gelangt. Hier hätten sie günstige Bedingungen für ihr Wachstum gefunden, und seien von hier aus größere Krebsknoten entstanden, welche in das Gehirn hineinwucherten.

Andere Autoren nehmen für die Entstehung der Gehirnmetastasen den Lymphweg an, so *Heinemann* für die Fälle von operierten Mammakrebsen, die nach einer Latenzzeit von bis zu einem Jahr zur Infektion der Meningen mit Krebs geführt hatten. „Sollten vielleicht, so sagt *Heinemann,* die veränderten anatomischen Verhältnisse, wie sie durch die Amputation der Mamma entstehen, diesen seltenen Weg der Metastasierung begünstigen? Um direkte Implantation der malignen Keime in die Blut- oder Lymphbahn kann es sich dabei nicht handeln, denn die ersten Erscheinungen der Propagation des Karzinoms liegen ja von dem Zeitpunkt der Operation weit entfernt. Da das ganze Lymphgefäßsystem der Mamma, des subcutanen Gewebes und sogar des Muskulus pectoralis entfernt sind, ist der Weg von eventuell im Operationsgebiet zurückgelassenen Keimen zu den Lymphgefäßen der Pleura wesentlich näher ge-

rückt, und von hier könnte durch die Scheiden der Interkostalnerven die weitere Verschleppung bis in den Wirbelkanal erfolgen".

Eine größere Rolle beim Zustandekommen der metastatischen Gehirnkrebse spiele zweifellos die Lunge, wie *Heinemann* annimmt „infolge ihrer exponierten Stellung im Blutkreislauf". Alle Keime, die auf dem Blutwege in das Gehirn gelangen sollen, müßten dieses Organ passieren; dabei sei dreierlei möglich. Erstens sollen die relativ weiten Lungenkapillaren die Krebszellen durchtreten lassen, so daß diese durch das linke Herz und die großen Arterien hindurch direkt in das Gehirn schießen können. Dieser Verlauf sei nicht so selten; es komme sogar öfters vor, daß außer im Gehirn sonst überhaupt keine Metastasen beobachtet werden. Worauf diese eigenartige Malignität mancher Krebse beruhe, ließe sich nicht sagen. Zweitens könnte ein Teil der Krebskeime des primären Lungentumors in der Lunge stecken bleiben, so daß sich auch hier gleichzeitig Metastasen entwickeln oder letztere könnten zeitlich früher entstanden sein und führen erst später wieder ihrerseits durch erneuten Einbruch in die Blutbahn zur Infektion des Gehirns. Drittens könnten die Lungen ja auch sämtliche ins Blut gelangenden Keime abfangen und dadurch das Gehirn vor Krebsmetastasen bewahren.

Zu einer gleichen Auffassung kommt auch *Fleisch,* der nach den bisher bekanntgegebenen Statistiken im Ganzen 4301 Sektionen mit Karzinom zusammenstellen konnte, bei denen sich 87 Mal Metastasen im Gehirn fanden. Die Zahl von etwas mehr als 2 Prozent sei aber sicher viel zu niedrig, denn nicht in allen 4301 Fällen sei das Gehirn seziert worden.

Die allgemeine Anschauung dürfte zur Zeit also dahin gehen, daß, wie *Zielezinski* sagt, sowohl primäre als metastatische intratorakale Krebse, besonders der Lungen und der Pleuren am häufigsten Metastasen in das Gehirn machen. Er ist der Meinung, daß ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Lunge und Gehirn bestehen müsse. Eine solche gesetzmäßige Beziehung könnte in ihren Grundbedingungen auf zwei Möglichkeiten reduziert werden. Die eine wäre eine chemische Empfänglichkeit eines Gewebes für eine Tumorart, die andere ein anotomisch präformierter Verbindungsweg, der lebensfähige Zellelemente an bestimmte Stellen gelangen läßt und ihnen dort die Ansiedlung und weiteres Wachstum ermöglicht. Daß ein solcher Verbindungsweg vorhanden sei, werde durch die Tatsache so gut wie bewiesen, daß der Lungenbrand mit großer Häufigkeit metastatische Gehirnabscesse zur Folge habe; während andererseits das Gehirn für das Melanom und für das Chorionepitheliom

Prädilektionsstelle ohne Rücksicht auf den primären Geschwulstsitz sei.

Man nimmt also an, daß die bei primären pulmonalen bronchialen und pleuralen Krebsen tatsächlich häufig, sogar mutipel vorkommenden Gehirnkrebse metastatisch-embolisch auf dem Blut- und auf dem Lymphgefäßwege entstehen. Diese Annahme beruht aber mehr auf Spekulation als auf Wahrnehmung. Das gilt ganz besonders für den Lymphgefäßweg auf dem noch niemand eine Verschleppung von Krebszellen überzeugend nachgewiesen hat. Daß bei Lungen- und Bronchialkrebsen gelegentlich in ihrer Umgebung Lungenvenenthromben gefunden werden, in welchen Zellen von dem Aussehen der Krebszellen vorhanden sind, kommt nicht selten vor; man spricht dann vom Durchbruch des Krebses in die Lungenvenen. Diese Krebszellen sollen dann durch das linke Herz in die Kapillaren der Gehirnsubstanz verschleppt werden, sich hier vermehren und die Krebsknoten bilden. Der Vorgang soll sich also ebenso abspielen, wie man ihn bei der Bildung des metastatischen Gehirnabscesses anzunehmen pflegt. Man schreibt den Krebszellen genau die gleichen Eigenschaften zu, wie den Bakterien, indem man von beiden annimmt, daß sie in allerfeinster Verteilung mit dem Blute fort, und in die Kapillaren des Gehirns hineingeschwemmt werden, wobei man aber übersieht, daß eine einzige Krebszelle ein größeres Volumen besitzt, als eine ganze Kolonie Bakterien. Da aber wohl kaum je eine einzige Krebszelle, sondern wohl immer eine ganze Gruppe solcher als Embolus dienen dürfte, so kann man sich nicht recht vorstellen, daß ein solcher oder gar zahlreiche solcher bis in die feineren Kapillaren des Gehirns gelangen könnten, um hier multiple Krebsknoten zu erzeugen.

Da die letzteren meist ziemlich gleichgroß sind, so müßte man die gleichzeitig erfolgte Embolisierung mehrerer Gehirnkapillaren voraussetzen, was für eine bakterielle Metastase durchaus verständlich, für eine durch Krebszellen unmöglich, mindestens unwahrscheinlich ist. Vor allen Dingen wären die Fragen zu prüfen, ob man die aus einem erweichten, zerfallenen Krebsgewebe frei gewordene isolierte, auf dem Blutweg verschleppte Krebszelle in dem gleichen Umfange wie eine Bakterie für lebensfähig und vernehmungstüchtig erachten kann und ob man berechtigt ist, eine solche Krebszelle, wie eine Bakterie, als ein selbständiges, autonomes Gebilde aufzufassen. Beide Fragen werden zur Zeit im bejahenden Sinne einfach vorausgesetzt, Beweise aber fehlen.

Dosquet konnte bei primären Lungen- und Bronchialkrebsen Metastasen in dem Zentralnervensystem in 31,4 Prozent

feststellen. Da Gehirn und Lunge mit die sauerstoffreichsten Organe des Körpers seien, so sollen gleiche Wachstumsbedingungen für die im Gehirn haftengebliebenen Krebszellen gegeben sein. *Dosquet* konnte ferner feststellen, daß alle Krebse, die Metastasen im Gehirn gesetzt hatten, sich in ausgesprochenem Zerfall befanden und daß sich noch öfter eitrig gangränöse Prozesse in ihrer Nachbarschaft abspielten. Daraus schließt er, daß sowohl die Wirkung der die verschleppten Krebszellen begleitenden Bakterien, die an sich eine besondere Affinität zum Gehirn besäßen, als auch die der durch den Zerfall der Krebszellen freigewordenen Gifte oder spezifisch proteolytischen Fermente, wobei beide sich als Schrittmacher dienten, vielleicht auch nur durch ihr Zusammenwirken, ein weiteres Wachstum und Ansiedlungsmöglichkeit für embolisierte und haftengebliebene Krebszellen ermöglichen.

Von mehreren hierher gehörigen Fällen, die in den letzten Jahren in dem pathologischen Institut zu Gießen untersucht worden sind, soll hier nur einer kurz mitgeteilt werden, in dem sich zahlreiche Geschwülste im Gehirn bei einem Lungen-Bronchial-Tumor fanden.

Bei der 43 jährigen Frau, die mit der Diagnose „Tumor cerebri und Verdacht auf tuberkulöse Lungenspitzenaffektion" zur Sektion kam, fand sich eine Geschwulst des zum Unterlappen führenden Astes des linken Bronchus mit Übergreifen auf den linken Unterlappen. Auch in den übrigen Lungenlappen waren derbe graugelbliche Geschwulstknoten mit zentraler Erweichung vorhanden. Gleiche Geschwülste von dem makroskopischen Charakter eines Krebses waren in der Leber, den beiden Nieren, der rechten Nebenniere und einigen Lymphknoten nachweisbar. In beiden Großhirnhemisphären, vielfach an der Grenze zur grauen Substanz, diese komprimierend und vorwölbend, in dem linken Streifenhügel, im rechten Schläfenlappen und in beiden Kleinhirnhemisphären fanden sich vereinzelte erbsengroße, meist aber größere, bis zu der Größe eines Taubeneies graurötlich gefärbte, derbe Tumoren mit meist recht umfangreicher zentraler Nekrose. Alle Geschwülste zeigten eine verhältnismäßig breite hyperaemische Randzone und ein ausgesprochen peripheres infiltrierendes Wachstum Eine Erweichung der umgebenden Gehirnsubstanz war nirgends erkennbar. Im Ganzen wurden 21 Geschwulstknoten in dem Gehirn gezählt. Den jetzigen Anschauungen entsprechend wurde ein primärer Bronchialtumor angenommen, von dem die zahlreichen Metastasen in den verschiedenen Organen, auffallend reichlich im Gehirn ausgegangen seien.

Die Wege, auf welchen die Metastasierung erfolgen soll, sind

eingangs bereits besprochen. Es wird sich nun aber fragen, ob diese Wege wirklich auch gangbar sind. Die Voraussetzung für eine Verschleppung der Geschwulstzellen auf dem Blutwege — der hier allein nur in Betracht gezogen werden soll — ist ihr Hineingelangen in diese und ihr Freiwerden im Blutstrom. Man hat auch behauptet, maligne Geschwulstzellen im strömenden Blute nachgewiesen zu haben. Abgesehen von der Unmöglichkeit eine isolierte Zelle als eine Geschwulstzelle und gar als eine maligne mit Bestimmtheit zu erkennen, so können Geschwulstzellen, aus dem in das Venenlumen hineingelangten lebenden Geschwulstgewebe nur durch irgendeinen erweichenden Zerfallsprozeß frei werden. Wenn daraufhin keine thrombotische Niederschlagsbildung erfolgt und ein genügend kräftiger Blutstrom vorliegt, der aber in solchen Venen unter diesen Umständen garnicht zu erwarten sein dürfte, dann wäre es vielleicht denkbar, daß isolierte Geschwulstzellen aus dem erweichten Geschwulstgewebe mit dem Blutstrom fortgeschwemmt werden könnten. Solche, sicherlich schwer geschädigten Zellen, wären aber zweifellos nicht mehr lebens- und vermehrungsfähig und würden bald von dem Blut vernichtet werden. Und daß, wie viele annehmen, die Krebszellen die Lungenkapillaren passieren und in den großen Kreislauf gelangen könnten, ist völlig unbewiesen. Es ist durchaus unberechtigt, die Metastasierung bei infektiösen Prozessen mit der bei bösartigen Geschwülsten identifizieren zu wollen, denn während die verschleppten Erreger der ersteren lebens- und vermehrungsfähig sind, ist das für die mit dem Blutstrom verschleppte Geschwulstzelle in hohem Maße unwahrscheinlich, jedenfalls unbewiesen. Eine Geschwulstzelle, insbesondere eine Krebszelle ist eine ganz gewöhnliche Körperzelle. Ebenso wie jede normale Gewebszelle, wie die Placentarzellen, Leberzellen, Fettzellen, Knochenmarcksriesenzellen, und so weiter, sicher zugrunde gehen, wenn sie traumatisch aus dem normalen Verbande gelöst in die Blutbahn gelangen und die Gefässe der Lunge nicht passieren, sondern in diesen stecken bleiben, genau ebenso sterben auch die eventuell in die Blutbahn gelangten Geschwulstzellen ab, weil sie, wie schon gezeigt, in einem nicht mehr lebensfähigen Zustand in die Blutbahn gelangen und weil die ausdifferenzierte Geschwulstzelle schon an sich nicht mehr vermehrungsfähig ist und die ihr zugesprochene Fähigkeit garnicht besitzt, nach Verschleppung durch den Blutstrom an einem neuen Ort ihre schrankenlose Wucherung fortzusetzen. Allerdings sollen ja auch nicht alle durch den Blutstrom verschleppten Zellen maligner Geschwülste unter allen Umständen zu Tochtergeschwülsten auswachsen, ja man hat sogar nachgewiesen, daß Geschwulstzellen, die z. B. in den Lungenkapillaren stecken geblieben waren, dort zugrunde gehen.

Der Körper soll spezifische und unspezifische Abwehrstoffe bilden. Diese sollen die in dem Blute kreisenden Geschwulstzellen immer wieder unschädlich machen. Erst wenn diese Schutzkräfte versagen, wenn der primäre Krebs diese präformierten Schutzeinrichtungen überwunden habe, dann sollen die verschleppten Geschwulstzellen intravaskulär weiterwachsen können. Alle diese, zum Teil allgemein anerkannten Annahmen und Voraussetzungen sind aber nichts anderes als theoretische Überlegungen und unbewiesene Hypothesen. Das gleiche gilt für die neuerliche Behauptung, daß Metastasen in Lymphknoten und in der Leber erst nach Erschöpfung der Endothelzellen auftreten sollen, vorher eingedrungene Krebszellen sollen von den wuchernden Endothelien vernichtet werden. Daß man von einer Launenhaftigkeit in der Lokalisation der Metastasen zu reden und anzunehmen vermag, daß der Stoffwechsel eines Organs die Ansiedlung bestimmter Geschwulstzellen erleichtern oder erschweren könne, beweist die völlige Unsicherheit in der ganzen Lehre von der Geschwulstmetastase. Wenn man, wie in dem oben kurz erwähnten Falle sieht, wie offenbar in kürzester Zeit sich eine große Menge von Geschwülsten, von kleinsten Anfängen bis zu solchen von ansehnlicher Größe in der Gehirnsubstanz, wie man annimmt metastatisch entwickeln, oder, wenn man bei einem Melanom beobachtet, wie fast unter den Augen tausende kleiner Melanome in der Haut aufschießen, oder wenn in einem anderen solchen Fall nur die Leber befallen wird und ihre Blutgefäße dicht mit melanotischen Geschwulstzellen erfüllt sind, ohne daß, wie man erwarten müßte, diese durch den Blutstrom ausgespült würden und die Lungen frei blieben, so müßte man sich doch vorstellen, daß von den meist relativ kleinen primären Geschwulstherden immer wieder erneut und unter Umständen in kürzester Zeit eine ungeheuer große Menge von Geschwulstzellen losgelöst und in die Blutbahn geworfen werden müßten, um die Metastasen zu erzeugen. Solche und andere Überlegungen sind wohl geeignet, Zweifel an der ganzen Geschwulstmetastasenlehre zu erwecken.

Wie die mikrospopische Untersuchung mehrerer Geschwulstknoten des Gehirns des vorliegenden Falles übereinstimmend ergibt, sind diese durch einen großen Reichtum an Blutkapillaren und dadurch ausgezeichnet, daß die polymorphen, epithelartigen Geschwulstzellen die Kapillaren in mehrfacher Schicht mantelartig umhüllen, ihrer Außenseite senkrecht zur Gefäßachse anliegen und daß die aus dem Bereich der Blutgefäße, ihres Entstehungsortes mehr oder weniger weit abgeschobenen, ausdifferenzierten, scharf begrenzten, mit homogenem Protoplasma versehenen, dicht aneinander gelegenen, eines Zwischengewebes entbehrenden, die größere Masse des eigentlichen Ge-

schwusltgewebes darstellenden Geschwulstzellen frühzeitig einer Nekrobiose verfallen, so daß dementsprechend oft genug der größte Teil eines Geschwulstknotens völlig leblos erscheint, während das Wachstum der Geschwulst nur an der Peripherie und besonders an der angrenzenden Gehirnsubstanz erfolgt und an die Neubildung und Sprossung der Blutkapillaren gebunden ist.

Es liegt demnach diejenige Geschwulstform vor, die man bisher mit den verschiedensten Namen belegt hat, von denen sich aber die Bezeichnung *„Peritheliom"* deshalb als die richtigste erwiesen hat, weil sie auf das Muttergewebe, aus welchem diese Geschwülste hervorgehen, hinweist, auf die sog. *„Perithelien"*, die aber sicherlich als völlig identisch mit den adventitiellen Zellen, den mesenchymalen Gefäßwandzellen, bzw. dem mesenchymalen Keimgewebe zu betrachten sind.

Nach manchen Autoren hat diese Geschwulstform etwas durchaus Hypothetisches, ihre Deutung wird vielfach abgelehnt, weil der Beweis für die Abstammung der Tumorzellen von den Adventialzellen der Gefäßwände nicht zu erbringen sei und endlich wird behauptet, die Peritheliomdiagnose sei mehr oder weniger völlig wertlos und halte nicht der leisesten Kritik stand.

So vermag *Robert Meyer* nicht einzusehen, warum ein Tumor aus Adventitialzellen das *perivaskuläre Wachstum* vor anderen Tumoren voraus haben sollte und warum die Adventitialzellen genötigt seien, ihre *Ausbreitung* ausschließlich entlang den Gefäßen zu nehmen. Tumorzellen mancher Art hätten auch die Eigenschaft sich längs der Gefäße zu verbreiten. Das beruhe auf einer gewissen Angiotaxis. Die Zellen der Tumoren hätten manchmal eine gewisse Neigung, den Gefäßen zuzuwandern, Gefäße zu zerstören und zu öffnen. *Robert Meyer* warnt davor, allein aus der *Ausbreitung der Zellen an den Gefäßen entlang* irgend eine bestimmte Zellenart der Tumoren zu diagnostizieren und einen bestimmten Ausgangspunkt der Tumoren anzunehmen. An der *Ausbreitung* eines Tumors könne man niemals beweisen, woraus der Tumor entstanden sei; der Ausgangspunkt des Tumors sei überdies meist längst verschwunden, die peripheren Stellen zeigten nur die *Ausbreitung,* nicht die Entstehung des Tumors.

Und *B.Fischer-Wasels* vertritt noch ganz neuerdings die Meinung, daß wenn wirklich einmal die Adventitialzellen eines normalen Gefäßes plötzlich zum Ausgang einer Tumorbildung werden würden, so wüßte doch kein Mensch zu sagen, warum nun diese Zellen durchaus immer bei der Geschwulstbildung *in der Umgebung der Gefäße wachsen müßten.* Aus der *Art des Wachstums* einer Geschwulstzelle könne man niemals ihre

Genese beweisen, denn man wisse ja, daß Tumorzellen, selbst ein und derselben Geschwulst, unter Umständen recht verschiedenartige Formen des Wachstums zeigen könnten. *Daraus allein seien keine* genetischen Schlüsse abzuleiten. Bei einem solchen Standpunkt werde man nicht so selten eine histogenetische Diagnose nicht stellen können. Das sei aber richtiger als die Einführung solcher nichtssagender Namen, wie *„Peritheliom"*, die auf ganz *unbewiesenen* und *unbeweisbaren Voraussetzungen* beruhten und den *Anschein sicherer Erkenntnis an ganz falschen Stellen erweckten.*

Man kann *Robert Meyer* und *B. Fischer-Wasels* durchaus zustimmen, wenn sie davor warnen und sich dagegen sträuben, man könne *allein* aus der Ausbreitung der Geschwulstzellen entlang der Blutkapillaren und *allein* aus ihrem Wachstum in der Umgebung der Blutkapillaren nicht folgern, die Geschwulstzellen müßten deshalb engste genetische Beziehungen zu den Blutkapillaren haben und von den Perithelien, den mesenchymalen Gefäßwandzellen ihren Ursprung nehmen, denn *daraus allein* kann man tatsächlich keine genetischen Schlüsse ableiten.

Zu dieser, von vielen geteilte Auffassung der genannten Autoren ist nun aber zu bemerken, daß die ausdifferenzierten Geschwulstzellen garnicht die Möglichkeit haben sich längs den Blutgefäßen *auszubreiten* und zu *wachsen,* weil sie eine Vermehrungsfähigkeit nicht mehr besitzen und daß die *Annahme einer Angiotaxis* der Tumorzellen *deshalb verfehlt ist,* weil diese zu wandern völlig außerstande sind.

Es bleibt daher garnichts anderes übrig als anzunehmen, die Geschwulstzellen müßten dort, wo sie aufgefunden werden, eben an den Blutkapillaren entstanden sein; und da die gebildeten und als solche in ihrer charakteristischen Form ausdifferenzierten Geschwulstzellen sich weder aus sich heraus zu vermehren, noch zu wandern vermögen, so kann das Wachstum der Geschwulst nur in der Weise geschehen, daß sich an den vorhandenen oder neugebildeten Blutkapillaren immer der gleiche Bildungsprozeß der Geschwulstzellen fortgesetzt und unbegrenzt wiederholt, während die ausgebildeten Geschwulstzellen absterben.

Diesen Entstehungsmodus hat *Bostroem* für die Zellen des Chorionepithelioms einwandfrei festgestellt und nachgewiesen, daß aus dem ubiquitären, an die Blutkapillaren gebundenen Keimgewebe, bzw. aus der mesenchymalen Wand der Blutkapillaren zuerst ein indifferentes kernhaltiges protoplasmatisches Gewebe entsteht, in und aus dem sich selbtsändige Zellen bilden, die nach mitotischer Teilung zu den typischen Geschwulstzellen werden, als ausdifferenzierte Zellen sich nicht mehr vermehren

können und daher bald absterben. Nur dadurch, daß fortgesetzt an neugebildeten Blutkapillaren sich der gleiche Vorgang der Geschwulstzellenbildung abspielt, ist ein Wachstum der Geschwulst gewährleistet.

Bei der kurzen Schilderung des mikroskopischen Bildes des voll entwickelten Geschwulstgewebes wurde schon auf die Blutkapillaren als den Entstehungsort der Geschwulstzellen hingewiesen. Betrachtet man nun die strotzend mit Blutkörperchen gefüllten Endothelröhrchen, mit ihren länglichen chromatinreichen Kernen besonders an der Grenze gegen die Gehirnsubstanz, so macht es zunächst den Eindruck, als wenn auch hier, allerdings auffallend große helle Zellen den Kapillaren einfach anliegen und diese mantelartig umgeben. Eine genauere Untersuchung ergibt aber, daß sich garnicht selten an der äußeren Wand der Endothelröhrchen isolierte oder gruppierte, kleine runde Kerne mit spärlichem, weder um die Kerne, noch nach außen abgrenzbarem Protoplasma finden. An anderen Stellen sind diese der Kapillarwand unvermittelt anliegenden Protoplasmamassen reichlicher, teils bandartig angeordnet und fast homogen, teils unregelmäßig und fein granuliert und die in den letzteren liegenden Kerne sind vermehrt, größer oval und hell. Es ist garnicht zweifelhaft, daß diese völlig indifferenten Kernprotoplasmamassen das darstellen, was man gewöhnlich als „adventitiale Zellen", ihres sicher aber nichtzelligen Charakters wegen, besser als das mesenchymale Gefäßkeimgewebe bezeichnet, das hier bei Erhaltung der Endothelkerne, der Kapillarwand dicht anliegt; doch sei bemerkt, daß gelegentlich die Endothelkerne auch vergrößert, hell und chromatinarm gefunden werden. Dieses indifferente mesenchymale Gefäßkeimgewebe, in dem Zellgrenzen fehlen, nimmt nun unter Vermehrung und Vergrößerung der Kerne sehr bald an Masse zu. Die auffallend großen, scharf begrenzten, mannigfaltig gestalteten, chromatinarmen, hellen, eines deutlich ausgebildeten Kernkörperchens entbehrenden Kerne liegen vielfach zu zweien dicht nebeneinander, so daß auch daraus auf eine amitotische Kernteilung geschlossen werden darf. Aus diesem indifferenten Gewebe werden nun die eigentlichen scharf begrenzten Geschwulstzellen herausdifferenziert. Es würde den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten, wenn auf diesen Vorgang näher eingegangen werden sollte. Hier sei noch einer besonderen, für die Entstehung der Geschwulstzellen wichtigen Zellform gedacht.

Bei der Betrachtung fast aller, um die Blutkapillaren gelegener Zellmäntel, fallen, sowohl im Bereich der noch völlig indifferenten Kernprotoplasmamassen, als auch zwischen den in Differenzierung begriffenen Geschwulstzellen, auffallend dunkle, chromatinreiche, lange schlanke stäbchenförmige Kerne auf, die

senkrecht zur Achse der Blutkapillare stehen und zu denen eine verhältnismäßig geringe Menge eines ziemlich homogenen Protoplasmas gehört, wodurch lange schlanke stäbchenförmige Zellen entstehen. Diese Zellen erheben sich mit breiterem, pilzhutförmig gestaltetem oder saugscheibenartig geformtem protoplasmatischem Fuß ganz direkt von der Kapillarwand und liegen, was besonders bei einzelliger Mantelschicht deutlich in Erscheinung tritt, als scharf begrenzte Zellen, wie eingezwängt zwischen die mehr oder weniger ausdifferenzierten, begrenzten Geschwulstzellen mit ihren großen, bläschenförmigen hellen Kernen, wobei die große Differenz der beiden Zellformen überzeugend hervortritt. In diesen Zellen werden nun auch Geschwulstzellen gebildet, so daß man eine Entstehung der Geschwulstzellen aus einer indifferenten Kernprotoplasmamasse, aus einem Symplasma und eine endogene Geschwulstzellenbildung zu unterscheiden hat. Näher auf die Entwicklung der Geschwulstzellen hier einzugehen, ist leider nicht möglich.

Die zuletzt besprochenen langen stäbchenförmigen Zellen mit dem langen dunklen Kern entsprechen in jeder Beziehung den als schmale hochzylindrische beschriebenen, als *„Stiftchenzellen"* bezeichneten Gebilden, wie sie bisher beim Menschen auch im Epithel der Drüsen des Uterus und der Tube beobachtet worden sind. Da man sie hier zwischen die Sekretionszellen eingekeilt gefunden hat, hat man sie bisher als erdrückte oder zugrunde gegangene oder als Zellen aufgefaßt, die ihr Sekret bereits ausgestoßen hätten. Da die Uterindrüsen bisweilen im Spätinterwall nur aus solchen Zellen bestehen sollen *(Terruhn)*, so dürften sie auch dort als die Mutterzellen der sog. Sekretionszellen zu deuten sein.

Die *Grundlage* für die hier kurz besprochene Geschwulstform des Gehirns besteht also in der Neubildung und Sprossung von Blutkapillaren. Die *Zellen* dieser Geschwulst nehmen ihren Ursprung aus dem mesenchymalen Keimgewebe dieser neugebildeten Kapillaren, das mit dem für die Blutgefäße gewisser Organe, besonders des Gehirns beschriebenen und anerkannten „Perithel" zu identifizieren ist. Als Vorstadien der *typisch ausgebildeten Geschwulstzellen* bildet dieses Keimgewebe einesteils kernhaltige Protoplasmamassen, Symplasmen, in dem sich die Kerne amitotisch vermehren und die eigentlichen Geschwulstzellen durch Abgrenzung von Protoplasma und Änderung der Kernstruktur entstehen und die nach erfolgter mitotischer Teilung und Übernahme der Funktion sehr bald zugrunde gehen; anderenteils gehen aus dem Keimgewebe Zellen mit auffallend großem und hyperchromatischem Kern hervor, in denen die Geschwulstzellen, also endogen zur Entwicklung kommen. Die Lebensdauer der ausdifferenzierten, aus dem Gefäßverbande völlig ab-

gestoßenen Geschwulstzellen ist eine sehr kurze, eine umfangreiche Nekrobiose derselben für diese Geschwulstform charakteristisch. Fibrilläres Bindegewebe wird nicht gebildet.

Jeder neue Geschwulstherd wird mit einer Neubildung und Sprossung von Blutkapillaren eingeleitet. Wachstum und Vergrößerung der Geschwulstherde geschieht sicher nicht durch fortgesetzte Teilung und Vermehrung der ausdifferenzierten typischen Geschwulstzellen; diese sind weder dazu, noch zu einer Ausbreitung längs der Blutkapillaren imstande. Ihr Wachstum ist vielmehr nur möglich und aufs engste gebunden an die Neubildung von Blutkapillaren, denn nur das Keimgewebe dieser vermag die Geschwulstzellen zu produzieren. Es ist daher durchaus verständlich, daß nicht nur alle die vielen Geschwulstknoten des Gehirns, sondern auch die der andern Organe, besonders der Leber, der Nieren und der Lunge den gleichen Bau, und ihre Geschwulstzellen die gleiche Genese, sowie die gleiche Hinfälligkeit zeigen. Die Auffassung und Deutung der vielen Geschwulstknoten in den verschiedenen Organen als Metastasen eines primären Herdes, etwa der Lunge, bzw. eines Bronchus in dem bisher angenommenen Sinne, ist daher nach der festgestellten Entstehung und dem Ursprung der Geschwulstzellen und auch deshalb völlig unannehmbar, weil die ausdifferenzierten Geschwulstzellen, selbst wenn ihre Verschleppung auf dem Blutgefäßwege möglich wäre, eine Vermehrungsfähigkeit, auch nicht unter den modernen Voraussetzungen, garnicht besitzen und eine Weiterentwicklung ihrer eventuell auch verschleppten indifferenten Vorstadien, nur an ihr Muttergewebe, das mesenchymale Gefäßkeimgewebe gebunden ist. Es liegen daher, wie wohl auch in allen anderen gleichen oder ähnlichen Fällen primär multiple Geschwülste gleicher Art, aber keine Metastasen vor.

Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, daß *Borst* bereits in seiner „Lehre von den Geschwülsten" über das Wachstum und die Entstehung der Peritheliome einen gleichen Standpunkt vertreten hat, wenn er sagt: *„Die Peritheliome wachsen ebenfalls durch Kapillarsprossung;* sehr bald tritt hier aber an der Außenseite der Kapillarsprossen ein *begleitendes* Zellelement, eben die vielbesprochene *Adventitial- bzw. Perithelzelle* auf, *die sich als das eigentliche geschwulstbildende Material durch übermäßige Proliferationsfähigkeit zu erkennen gibt;* die Wucherung erzeugt dabei die bekannten Zellmäntel, welche die *neugebildeten Kapillaren* umhüllen". —

Literatur.

Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.

Buchholz, Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der Karzinome des Zentralnervensystems. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie 1898.

Cohn, Curt, Über die Gehirnmetastasen des Karzinoms. Dissertation Freiburg 1897.

Dosquet, Über die Metastasenbildung bei primären Lungen- und Bronchialkrebsen. Virchows Archiv. Bd. 234. 1921. S. 481.

Fischer, Zur Kenntnis des multiplen metastatischen Karzinoms des zentralen Nervensystems. Jahrbuch für Psychiatrie und Neurologie. Bd. 25, 1905.

Fischer-Walsels, Metaplasie und Geschwulstbildung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 14. Hälfte 2. 1927, S. 1485.

Fleisch, Über Karzinommetastasen im Gehirn. Dissertation Jena 1909.

Heinemann, Über die Metastasierung maligner Tumoren im Zentralnervensystem. Virchows Archiv. Bd. 205. 1911, S. 418.

Meyer, Robert, Diskussionsbemerkung. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie. Bd. 66. 1910, S. 645.

Siefert, Über die multiple Karzinomatose des Zentralnervensystems. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. Bd. 36, 1903.

Terruhn, Über die morphologische Zellstruktur des Endometriums. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie. Bd. 89, 1926, S. 497.

Zielezinski, Über Gehirnmetastasen bei Lungentumor. Dissertation Greifswald 1918.

Lebenslauf.

Ich, Ernst Ludwig Luft wurde in Homberg a. d. Ohm am 6. September 1903 als Sohn des prakt. Arztes, Dr. Gustav Luft geboren. Nach dem Besuch der Volksschule, von Ostern 1909 bis 1912, war ich Schüler der höheren Bürgerschule in Homberg bis 1916 und von da bis 1921 der Oberrealschule in Alsfeld, wo ich die Reifeprüfung am 10. März 1921 bestand. Nach einem medizinischen Studium von 5 Halbjahren in Gießen, absolvierte ich die ärztliche Vorprüfung am 21. Juli 1923 und nach weiteren, auch in Gießen verbrachten, 5 Halbjahren die ärztliche Prüfung am 31. Mai 1926. Während des praktischen Jahres war ich an der medizinischen Klinik, dem hygienischen Institut und der Frauenklinik in Gießen tätig. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 14. Oktober 1927.